



TITLE:

アリルエストレノールによる前立
腺肥大症の治療成績－排尿障害臨
床試験ガイドラインに基づいて－

AUTHOR(S):

野口, 和美; 武田, 光正; 穂坂, 正彦; 窪田, 吉信

CITATION:

野口, 和美 ...[et al]. アリルエストレノールによる前立腺肥大症の治療成績－排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいて－. 泌尿器科紀要 2002, 48(5): 269-273

ISSUE DATE:

2002-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114757>

RIGHT:

アリルエストレノールによる前立腺肥大症の治療成績

—排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいて—

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 窪田吉信教授)

野口 和美, 武田 光正, 穂坂 正彦, 窪田 吉信

CLINICAL EFFECTS OF ALLYLESTRENOL ON PATIENTS WITH
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH) EVALUATED
WITH CRITERIA FOR TREATMENT EFFICACY IN BPH

Kazumi NOGUCHI, Mitsumasa TAKEDA, Masahiko HOSAKA and Yoshinobu KUBOTA

From the Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine

One hundred and twenty-nine patients with benign prostatic hypertrophy (BPH) were registered and treated with allylestrenol. Allylestrenol was administered at a dose of 50 mg/day given twice a day for 16 weeks. Out of 129 patients with a mean age of 67.8 years old, 92 cases completed the study and 48 cases with moderate symptoms were objectively evaluated with "Criteria for Treatment Efficacy in BPH" proposed by The Japanese Urological Association in 1997.

Prostate volume was significantly decreased from 32.7 ± 11.9 to 27.4 ± 11.2 ml (mean \pm SD), and maximum flow rate was significantly increased from 8.4 ± 3.4 to 10.8 ± 5.0 ml/sec. Residual urine volume was significantly decreased from 62.4 ± 57.4 to 37.0 ± 38.7 ml. IPSS was significantly decreased from 15.3 ± 4.9 to 9.9 ± 4.0 , and QOL index was significantly decreased from 4.4 ± 0.8 to 2.7 ± 1.2 .

The efficacy of allylestrenol was shown by its effects on prostate volume (anatomy), maximum urinary flow rate (function), and symptom scores (symptom) at the end of 16 weeks of treatment. The rates of improvement for symptoms, QOL, function, and anatomy are 68.7% (N=48), 79.2% (N=48), 50.0% (N=48), and 61.0% (N=41), respectively. Overall efficacy (Good and Fair) was 70.9% (N=48). During this study, 5 patients (3.9%) complained of loss of libido and 2 patients dropped out.

In conclusion, allylestrenol was demonstrated to be a quite effective and safe medical treatment for patients with symptomatic BPH based on the criteria for treatment efficacy in BPH.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 269-273, 2002)

Key words: Allylestrenol, Benign prostatic hypertrophy, Clinical effect

緒 言

前立腺肥大症患者を対象に実施される臨床試験において、臨床所見、検査手順、重症度判定および種々の治療による治療効果判定などに関する基準の提言として排尿障害臨床試験ガイドラインが提示された¹⁾。これにより重症度および治療効果を客観的に評価することが可能となったが、これまでにアンチアンドロゲン剤による前立腺肥大症治療の効果判定を、本ガイドラインに基づいて行った報告は見当たらない。われわれはアリルエストレノールの前立腺肥大症に対する有効性と安全性を排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいて確認したので報告する。

対 象 と 方 法

本試験は多施設共同研究として実施されたものであり、年齢51歳から90歳まで平均67.8歳の129症例の排

尿障害を訴える前立腺肥大症患者が登録された。登録症例に対しアリルエストレノール 50 mg/day (1回 25 mg, 1日2回食後経口投与) による内服治療を16週間行い、アリルエストレノールの治療効果と薬剤の安全性につき検討した。尿閉状態のもの、尿道狭窄、前立腺癌、神経因性膀胱、尿路感染など排尿に影響を与えると考えられる合併症を有するもの、前立腺切除術、温熱療法、ステント留置、バルーン拡張など前立腺肥大症の治療を施行した症例、肝機能障害、心血管障害ならびに高度の腎機能障害を有する症例、試験開始6カ月以内に抗アンドロゲン剤の投与を受けた症例、試験開始2週間以内に $\alpha 1$ ブロッカー、植物製剤、漢方製剤、アミノ酸製剤など、他の前立腺肥大症治療薬の投与を受けた症例、さらに医師の判断で不適当と認められた症例は除外した。試験期間中は、頻尿の改善を目的とした抗コリン剤、他のアンチアンドロゲン剤、自律神経系に作用する薬剤 (特に $\alpha 1$ ブロッ

カー), 性ホルモン剤, 副腎皮質ホルモン剤, 植物エキス製剤, 漢方製剤, アミノ酸製剤などの排尿障害治療剤は併用していない。また他の疾患でやむを得ず継続投与が必要な薬剤および療法については, 原則としてアリルエストレノール投与期間中は処方の変更は行っていない。なお, 登録時には前立腺肥大症に関する重症度での選択基準は設定していない。自覚症状については, IPSS の 7 項目の症状, QOL index についてアンケート用紙により調査した。また, 他覚所見については前立腺体積, 最大尿流率, 残尿量について治療効果を検討した。前立腺体積は経直腸的あるいは経腹的超音波検査にて行った。同一症例の治療前後で測定法は統一した。

結 果

1 症例の構成

129 症例のうち, 脱落 (29 例) および投与中止 (8 例) を除外し, 治療開始後 16 週での評価可能症例数は 92 例であった。脱落症例は効果判定日が 2 週間以上ずれたもの 10 症例, 来院せず 10 症例, 投与期間の 2 週間以上の不足 4 症例, データの不備 3 症例, 併用薬違反 2 症例であった。中止例は効果不十分 4 症例, 副作用 4 症例であった。92 症例のうち, 排尿障害臨床試験ガイドラインによる治療前の「臨床試験実施における選択基準」(IPSS 8 点以上, QOL index 2 点以上, 前立腺推定体積 20 ml 以上, 最大尿流率 15 ml/s 未満) を満足する 48 症例を抽出し, これらについて治療効果を検討した。48 症例の年齢は 51 歳から 81 歳まで平均 65.1 歳であり, 50 歳代 9 例, 60 歳代 27 例, 70 歳代 11 例, 80 歳代 1 例であった。治療前の前立腺重量は 20 g から 65 g まで平均 32.7 g であった。48 症例中, 前治療を行っていた症例は 6 症例であり, いずれも植物エキス製剤によるものであった。2~4 週の washout 期間をおいた後にアリルエストレノールによる治療を開始した。

2. 治療効果

上記 48 症例につき検討した結果, アリルエストレノール 16 週間の投与により前立腺体積の平均値は 32.7 ml から 27.4 ml へ 16.3%, 残尿量の平均値は 62.4 ml から 37.0 ml へ 40.8%, それぞれ有意に減少し, 最大尿流率 (Q_{max}) についても平均 8.4 ml から 10.8 ml へ 2.4 ml/sec 有意に増加した (Fig. 1)。自覚症状については, IPSS の 7 項目は唯一「尿意切迫感」を除いてすべて有意に低下した (Table 1)。Total score は平均 15.3 から 9.9 へ 5.4 ポイント。QOL index は平均 4.4 から 2.7 へ 1.7 ポイント。それぞれ低下した (Fig. 2)。

排尿障害臨床試験ガイドラインの領域別治療効果判定基準に従い, 症状 (IPSS), QOL, 機能 (Q_{max}),

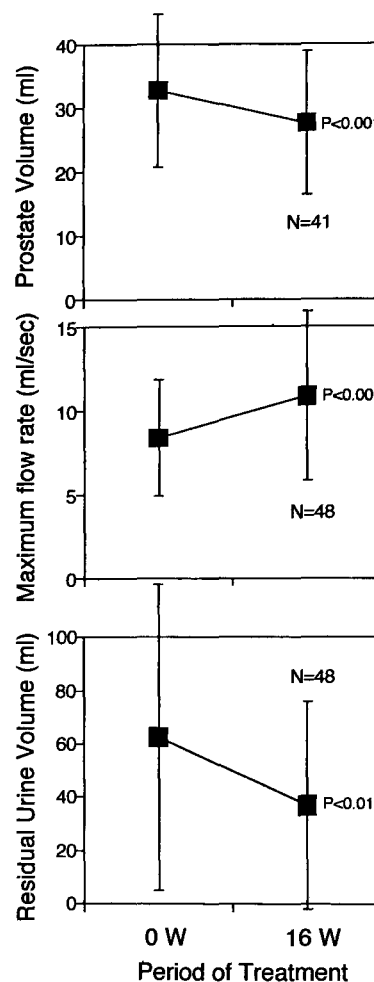


Fig. 1. Objective parameters of patients with BPH during 16 weeks of treatment. $P<0.001$, $P<0.01$: vs before therapy (0W) by paired t test ($M \pm SD$).

Table 1. Change of each subjective symptom score before and after the treatment with allylestrenol (N=48, $M \pm SD$)

	治療前	治療後	P 値
残尿感	2.18 \pm 1.70	1.25 \pm 0.95	<0.001
2 時間以内の排尿	2.54 \pm 1.51	1.79 \pm 1.16	<0.001
尿線の途絶	1.54 \pm 1.62	1.04 \pm 1.11	0.002
尿意切迫感	0.54 \pm 0.74	0.60 \pm 0.93	0.56
勢いの低下	3.70 \pm 1.32	2.31 \pm 1.24	<0.001
開始時のいきみ	2.33 \pm 1.59	1.22 \pm 1.09	<0.001
夜間排尿回数	2.39 \pm 1.33	1.75 \pm 0.93	<0.001
Total score	15.25 \pm 4.95	9.97 \pm 4.09	<0.001

形態 (体積) の各項目について判定した。IPSS において 68.7%, QOL index では 79.2%, Q_{max} で 50.0%, 体積で 61.0% の症例において「やや有効」以上の改善をみた (Fig. 3)。

また本ガイドラインにのっとり, 症状, QOL, 機能の 3 項目の有効性の中央値をとった全般治療効果を判定した。有効 27.1%, やや有効 43.8% であり, 70.9% にやや有効以上の治療効果が認められた (Fig. 3)。

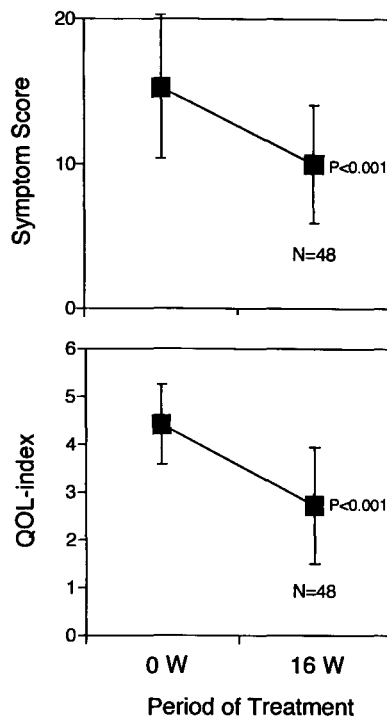


Fig. 2. Subjective parameters of patients with BPH during 16 weeks of treatment. $P<0.001$ vs before therapy (0 W) by paired t test ($M\pm SD$).

3. 副作用

全129例について安全性の検討を行った。本薬剤によると考えられた副作用としては、性欲の低下を訴えた症例が50歳代1症例、60歳代4症例の計5症例(3.9%)、紅斑などの皮膚症状が2症例(1.6%)であった。薬剤投与を中止するに至った症例は4例であり性欲低下、皮膚症状それぞれ2例であった。皮膚症状は投与中止後、早期に回復した。性欲の低下につい

Table 2. Drug-related clinical adverse experience and abnormal laboratory findings (N=129)

Parameter	Incidence (%)
Decreased libido	5 (3.9)
Rash	2 (1.6)
LDH increase	7 (5.4)
Hb decrease	4 (3.1)
BUN increase	3 (2.3)
GPT increase	3 (2.3)
Glycosuria	3 (2.3)
TG increase	2 (1.6)
WBC increase	2 (1.6)
ALP increase	1 (0.8)
Cr increase	1 (0.8)
Others	12

ては薬剤の投与中止後速やかに回復した症例1例、中止後変化のなかった症例が1例であった。また本薬剤投与中に生じた臨床検査値異常は21例(16.3%)に38件認められた。LDHの上昇、BUNの上昇、GPTの上昇などがおもなものであった。いずれも軽度であり臨床上特に問題はなく、これらを理由に薬剤の投与を中断あるいは中止に至った症例はなかった (Table 2)。

考 察

アリルエストレノールの有効性と安全性についてはすでに多くの報告がある²⁻⁶⁾。しかしながら従来の報告では、有効性および安全性の判定は主治医の主観的な判断に基づいて行われ、これらの結果より薬剤の有用性が示されていた。「やや改善」あるいは「やや有効」以上を有効性ありと判断すると、従来の報告ではアリルエストレノールの前立腺肥大症に対する有効率

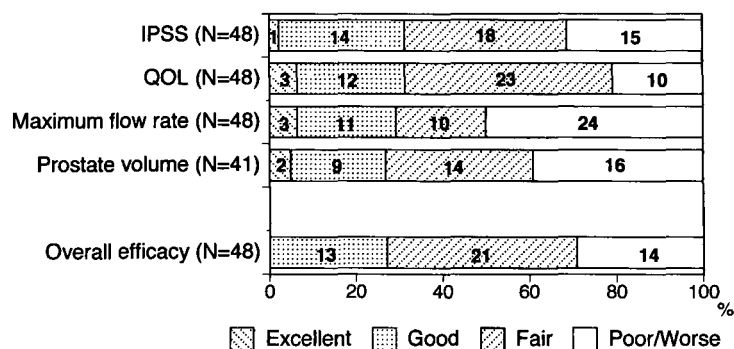


Fig. 3. Clinical efficacy of allylestrenol was objectively evaluated according to the "estimate criteria for efficacy of treatment on BPH" proposed by the Japanese Urological Association in 1997. The rates of improvement for symptom (IPSS), QOL (QOL index), function (maximum flow rate), and anatomy (prostate volume) were 68.7% (N=48), 79.2% (N=48), 50.0% (N=48), and 61.0% (N=41), respectively. Overall efficacy, the median of efficacy grades of 3 items: symptom, QOL and function, was 70.9% (N=48). Figures in each bar are numbers of patients.

は72.7~91.2%であった。効果判定に客観性を求めて1997年に排尿障害臨床試験ガイドラインが示されることとなった。すなわち、症状、QOL、機能、形態の4項目につき、それぞれI-PSS⁷⁾、QOL index、最大尿流率、前立腺体積の4つの項目で判定する。さらに全般治療効果は、症状、QOL、機能の3項目の有効性の中央値とするものである。これに基づき今回われわれの症例につき集計した結果では、有効性70.9%であった。従来の主治医の判断に基づく報告と比較して満足すべき有効率であると同時に、アンチアンドロゲン剤による前立腺肥大症の治療効果として1つの基準を示すものと考え、排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいた、 $\alpha 1$ ブロッカーによる61~78.1%の有効性⁸⁻¹¹⁾と比較しても良好な治療成績と考えられた。

$\alpha 1$ ブロッカーは前立腺肥大症の薬物療法における第1選択薬としてすでに広く使用されている。しかし腫大した前立腺腺腫を縮小させるという根本的な治療薬として、アンチアンドロゲン剤はいまだ臨床に重要な位置を占めるものと考えられる。上木ら¹²⁾は、 $\alpha 1$ ブロッカー無効症例にアンチアンドロゲン剤を併用した際の有用性を報告している。すなわち塩酸タムスロシン4週間単独投与後になおQmax 12 ml/sec以下あるいはIPSS 13点以上の患者に酢酸クロールマジノン併用投与した結果、併用4週後にIPSS(特に閉塞症状)の改善が得られたと述べている。

前立腺肥大症におけるIPSSとQOL indexの関係とアンチアンドロゲン治療による変化についてはすでに報告した¹³⁾。本薬剤は腫大した前立腺を縮小させることによって、前立腺肥大症に伴う、刺激症状および閉塞症状のいずれも改善を認めた。このなかでQOL scoreが改善しない症例では、閉塞症状よりも刺激症状の改善が不十分である傾向が認められた。このような症例には刺激症状に改善効果のあるとされる $\alpha 1$ ブロッカー¹¹⁾を併用、あるいは残尿をチェックしつつ抗コリン剤の併用を検討すべきと考えている。

自験例における副作用としての性欲の低下は3.9%と従来のアリルエストレノールに関する報告(2.3~5.8%)と同様の結果であった。アンチアンドロゲン剤の使用時に避けることのできない副作用としての性欲の減退は、本薬剤による血中テストステロンの低下によるものと考えられる。しかしながら、われわれがすでに報告した¹⁴⁾ように本薬剤投与4カ月後の血中テストステロン値は二次性徴発現の境界域とされる1.5~2.0 ng/ml¹⁵⁾を下回ることがなく、このため性欲に対する影響も軽度であったものと考えられる。

前立腺肥大症の内分泌療法施行中は、PSA値が影響を受けることが危惧されている¹⁶⁾。アンチアンドロゲン剤の投与により血中テストステロンが低下し、これによってPSA値も低下する。グレイゾーン以上

の高値を示すべきPSAがアンチアンドロゲン剤投与後に正常値をしめす可能性があることより、前立腺癌の診断が遅れる、あるいは前立腺癌を見落とす危険性が指摘されている。同様の理由で 5α リダクターゼ阻害薬であるフィナステリドの投与中にPSAの正常値を従来の50%の値にすべきことが提唱されている¹⁷⁾。しかしながらアンチアンドロゲン剤の中断により4カ月後には血中テストステロン値などの内分泌学的環境はほぼ前値に復している¹⁴⁾。さらに投与前に正常範囲内であったPSA値も投与中は低下するもののアンチアンドロゲン剤の中断16週後には前値に復していることをわれわれはすでに報告している¹⁸⁾。すなわちアンチアンドロゲン剤は間欠的に投与し、再投与直前にPSA値をチェックすることによって前立腺癌の診断に支障をきたすことはないと考えている。

結 語

排尿障害臨床試験ガイドラインにもとづいてアリルエストレノールによる前立腺肥大症の治療成績を報告した。全般治療効果は、有効27.1%、やや有効43.8%であった。副作用としての性機能低下は3.9%に認められた。

本試験の参加施設を以下に記す。横浜市立大学医学部附属病院、横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター、聖路加国際病院、横浜市立市民病院、藤沢市民病院、茅ヶ崎市立病院、国立横須賀病院、横須賀共済病院、大和市立病院、横浜市立港湾病院、横浜赤十字病院、横浜南共済病院、横須賀北部共済病院、国際親善総合病院、社会保険相模野病院、神奈川県総合リハビリテーション病院、東芝林間病院

本論文の要旨は、第66回日本泌尿器科学会東部総会にて発表した。

文 献

- 1) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会・排尿障害臨床試験ガイドライン。pp 1-17, 医学図書出版, 東京, 1997
- 2) 岩井省三, 山本啓介, 西尾正一, ほか: 前立腺肥大症に対するOrg AL-25 (Allylestrenol) の臨床効果の検討。診療と新薬 **22**: 263-268, 1985
- 3) 田島 惇, 阿曾佳朗, 牛山知己, ほか: 前立腺肥大症に対するアリルエストレノールの臨床効果。泌尿紀要 **32**: 477-485, 1986
- 4) 大山正明, 谷藤 匠, 原口 忠, ほか: 前立腺肥大症に対するAllylestrenol (Org AL-25) の臨床的検討—経直腸の超音波断層法による前立腺形態, 重量の変化と排尿機能の変化について—。泌尿紀要 **32**: 649-659, 1986
- 5) 中谷達也, 山本啓介, 杉村一誠, ほか: 前立腺肥大症に対するパーセリンの臨床試験—長期投与成績に関して—。西日泌尿 **57**: 901-906, 1995
- 6) 福岡 洋, 石橋克夫, 芝 龍寛, ほか: 前立腺肥

- 大症に対する Allylestrenol (パーセリン錠25) の使用経験. 泌尿紀要 **39**: 679-683, 1993
- 7) Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al.: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol **148**: 1549-1557, 1992
- 8) 朴 英哲, 栗田 孝, 並木幹夫, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラビジル (エブランチル) の長期使用に関する多施設共同研究. 泌尿器外科 **13**: 1519-1531, 2000
- 9) 高橋 悟, 本間之夫, 河邊香月, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラビジル (エブランチル) 長期使用に関する臨床的検討. 泌尿器外科 **13**: 1319-1329, 2000
- 10) 山口秋人, 赤坂聡一郎, 岩本秀安, ほか: α 遮断薬ウラビジル (エブランチル) の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいた評価. 西日泌尿 **61**: 569-575, 1999
- 11) 三宅 修, 高原史郎, 吉村一宏, ほか: 前立腺肥大症に対する薬物治療—ナフトビジル初期 50 mg 投与の評価—. 泌尿器外科 **14**: 363-371, 2001
- 12) 上木 修, 川口光平, 勝見哲郎, ほか: $\alpha 1$ ブロッカー単独療法無効前立腺肥大症患者に対する酢酸クロルマジノン徐放錠併用による臨床効果と前立腺縮小効果. 泌尿紀要 **44**: 565-573, 1998
- 13) 野口和美, 武田光正, 穂坂正彦: IPSS と QOL index との相関について—アリルエストレノールによる前立腺肥大症の治療における検討—. 泌尿器外科 **14**: 894-896, 2001
- 14) Noguchi K, Harada M, Masuda M, et al.: Clinical significance of interruption of therapy with allylestrenol in patients with benign prostate hypertrophy. Int J Urol **5**: 466-470, 1998
- 15) 穂坂正彦, 西村隆一, 今野 稔, ほか: 睾丸間質細胞機能と不妊症. 産婦の世界 **27**: 655-660, 1975
- 16) 今井利一, 梅田 宏, 古賀文隆, ほか: アリルエストレノール投与による血中 PSA 値の変化. 泌尿器外科 **12**: 253-257, 1999
- 17) Bartsch G, McConnell JD, Mahler C, et al.: Endocrine treatment of benign prostatic hyperplasia. In Benign Prostatic Hyperplasia. Edited by Chatelain C, Denis L, Foo KT, et al.: pp 423-457, Plymbridge Distributors Ltd, Plymouth, UK, 2001
- 18) 野口和美, 上村博司, 武田光正, ほか: 前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤の投与および中断による PSA 値の変化. 泌尿紀要 **46**: 605-607, 2000

(Received on August 30, 2001)
(Accepted on November 15, 2001)